

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES
DU BILAN HEPATIQUE
AU COURS DES TRAITEMENTS
ANTI-TUBERCULEUX

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

Michel PAGET

Membres du Jury

MM. A. DELAUDE

Président

J.-L. ALBARÈDE

Y. LE TALLEC

R. BOLLINELLI

Assesseurs

A. JOVER

Suppléant

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DU BILAN HEPATIQUE AU COURS DES TRAITEMENTS ANTI-TUBERCULEUX

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

Michel PAGET

Membres du Jury

MM. A. DELAUDE

Président

J.-L. ALBARÈDE

Y. LE TALLEC

R. BOLLINELLI

Assesseurs

A. JOVER

Suppléant

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile	M. PASQUIE	Purpan
et Orthopédie		
Clinique Chirurgicale Orthopédique	M. FICAT	Rangueil
et Traumatologie		
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées	M. BAZEX	Purpan
et Syphilitiques		
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUD	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISETT	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

Médecine Générale
Neuro-Chirurgie

M. ARLET Rangueil
M. ESPAGNO J. Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHORE	Rangueil

Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépto-gastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAEDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	M. FABIE	Rangueil
Stomatologie	M. SALVADOR	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. PONTONNIER F.	Purpan
Urologie		

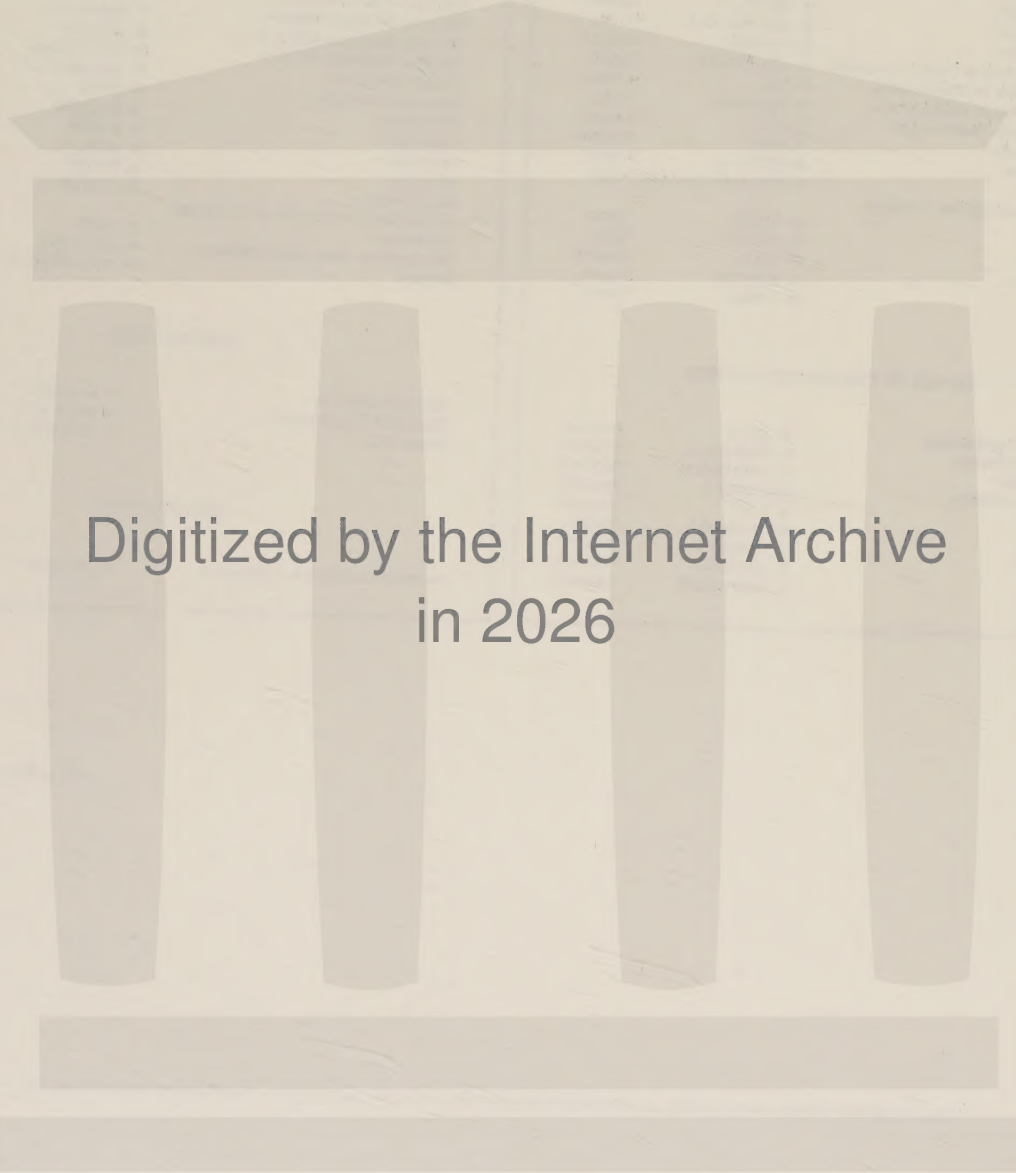
AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 8 Avril 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546624_0040

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MODIFICATIONS
BIOLOGIQUES DU BILAN HEPATIQUE AU COURS
DES TRAITEMENTS ANTI-TUBERCULEUX

Je dédie ce travail

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

à qui je dois tout.

A MA FEMME

avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE,
Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux.

Que ce travail nous permette de vous
remercier de l'enseignement que vous nous
avez dispensé.

Vous nous avez fait le grand honneur de
présider cette Thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer
ici notre respectueuse et vive reconnaissance.

A NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOLLINELLI
Professeur de Médecine Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes fiers d'avoir pu recevoir votre
enseignement.

Nous vous remercions de l'honneur que vous
nous faites de bien vouloir juger notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LE TALLEC
Professeur de Médecine Interne,
Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remercions de la bienveillance avec
laquelle vous nous avez accueilli dans votre
Service et de l'enseignement que vous y dispensez.

Nous vous remercions d'avoir eu l'honneur de
soumettre ce travail à votre jugement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. JOVER
M.C.A. de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous tenons à vous remercier d'avoir bien voulu
faire partie de notre Jury de Thèse.

Nous vous exprimons toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. ALBAREDE
M.C.A. de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré ce travail et guidé
dans son élaboration.

Vous nous avez toujours accueilli avec
bienveillance et sollicitude.

Vous qui nous avez fait l'honneur de le juger,
veuillez trouver ici le témoignage de notre
reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE L'HOPITAL.

Nous tenons également à remercier

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESOMBES
pour l'aide et l'intérêt que vous avez
bien voulu porter à notre travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à tout le personnel du Secrétariat du Professeur DELAUDE pour leur aide et leur amabilité dans la recherche et la réalisation de ce travail.

Nos remerciements s'adressent enfin aux
LABORATOIRES LEPETIT et SOLAC pour l'aide qu'ils
nous ont apportée dans l'élaboration de cette
Thèse.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION

II - GENERALITES SUR LA RIFAMPICINE

III - LA TOXICITE HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

IV - PROTOCOLE

V - RESULTATS

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

La RIFAMPICINE est à l'heure actuelle l'antibiotique anti-tuberculeux majeur le plus efficace, aussi bien sur le plan expérimental que dans la thérapeutique humaine. Dans l'esprit de certains auteurs, cette efficacité anti-tuberculeuse remarquable a pu être contre-balancée par un risque de toxicité hépatique.

Cette hépto-toxicité, mise en exergue par la publication d'observations isolées d'hépatie mortelle sous traitement par la RIFAMPICINE, a suscité de très nombreux travaux. Ces travaux ont permis de démontrer que, sauf tare hépatique pré-existante grave, il n'y avait pas de contre-indication à l'utilisation très large de la RIFAMPICINE dans le traitement de la tuberculose ; toutefois, aucun travail ne permet de séparer d'une manière formelle la toxicité propre de la RIFAMPICINE de celle de l'association ISONIAZIDE-RIFAMPICINE.

Il nous a donc paru utile de comparer, dans une même période d'observation, la tolérance hépatique d'associations antibiotiques comportant, soit la RIFAMPICINE, soit l'ISONIAZIDE, soit leur association.

Notre travail consiste donc, après avoir passé en revue les principaux travaux de la littérature relatifs à la toxicité hépatique de la RIFAMPICINE, à rapporter les résultats de ces protocoles tournants, effectués à la Clinique de Pneumo-Phtysiologie du Professeur A. DELAUDE durant l'année 1972.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LA RIFAMPICINE

En 1957, des chercheurs italiens ont isolé le "Streptomyces Méditerranéi", micro-organisme à haut pouvoir antibiotique.

De là était née la Rifamycine B puis la Rifamycine S V (Rifocine).

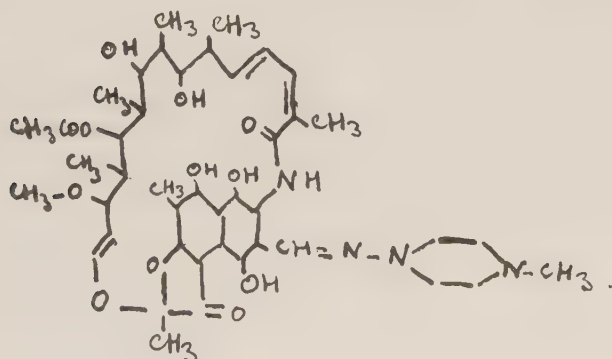
C'est en 1965 que SENSI, MAGGI, FUNEZ, PALLANZA et AVIOLI mettaient au point un dérivé actif par voie orale :

L' amino 4 méthyl pipérazine : Rifamycine AMP ou Rifampicine.

Elle fut utilisée en France en 1968.

I - STRUCTURE ET PRINCIPAUX CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

1°) Structure :



Amino 4 méthyl pipérazine :
hydrazone de la 3 formyl
rifamycine S V.

2°) Caractères :

a) Caractères physiques : poudre cristalline orangée de P M 822,09 insoluble dans le milieu acide, soluble dans les solvants organiques : méthanol, chloroforme...

Soluble dans l'eau à pH 6, solubilité supérieure à un pH moindre.

Activité microbiologique non altérée à 4° C pendant 20 J. et à température normale pendant 7 J.

Donc, grande stabilité.

b) Spectre d'action : Son spectre dépasse largement le cadre des mycobactéries tuberculeuses.

Elle est active sur les germes Gram + et les Gram - (Escherichia coli, Pseudomonas, Protéus, Klebsiella), sur les Staphylocoques dorés résistants aux Pénicillines, surtout sur le B.K. humain et bovin, d'où son utilisation.

* In vitro : l'activité varie avec le milieu de culture et, la concentration minimale inhibitrice varie de 10 à 0,02 γ gr/ml selon la souche. En milieu de Lowenstein-Jensen souche H 37 R V C M I de 5 γ gr/ml.

En milieu solide de HERROLDS C M I de 0,5 γ gr/ml.

D'autre part il y a un nombre très faible de mutants résistants : de l'ordre de 1.10^8 au lieu de 1.10^6 pour l'Isoniazide.

* In vivo : On s'accorde actuellement sur une dose variant entre 9 et 12 mg/Kg/j. chez l'adulte, dose permettant une concentration sérique suffisante ainsi qu'une bonne tolérance du produit.

II - METABOLISME DE LA RIFAMPICINE

A - Schéma général

1°) Absorption :

L'absorption intestinale est totale à condition que certaines conditions soient respectées ; en effet cette absorption est compétitive avec de nombreuses substances hépatotropes d'où son administration à jeun.

Passant dans le système porte et par les veines sus-hépatiques, elle rejoint la circulation générale.

- 2°) Elle chemine - liée aux protéines sériques pour 80 %,
- libre pour les 20 % restants.

3°) Concentration tissulaire :

Elle passe dans les différents tissus avec une forte concentration pulmonaire. Le foie joue un rôle important car le taux sérique est fonction de la quantité d'Antibiotique présent dans le foie.

4°) Elimination :

Elle est digestive, urinaire, mais surtout il faut remarquer l'existence du cycle entéro-hépatique qui permet de maintenir un taux sérique élevé, la preuve la plus nette étant la coloration des selles et des urines en rouge.

B - TAUX SERIQUE

1°) Diffusion rapide :

La concentration sanguine s'élève brusquement, atteinte un pic maximum entre la deuxième et la quatrième heure, redescend progressivement ; douze heures après les taux résiduels sont encore très notables.

Par contre à la vingt-quatrième heure, il n'y a plus d'antibiotiques circulant (DELAUDE 21).

2°) Taux sérique, varie avec de nombreux facteurs :

a) Sexe : Il est plus élevé chez la Femme que chez l'Homme.

b) Etat de la fonction digestive : la prise à jeun double le taux plasmatique et augmente la durée de la concentration élevée (dû au cycle entéro-hépatique qui augmente la "demi-vie" et au phénomène de compétition avec les produits hépatotropes qui diminuent jusqu'à dix fois le taux plasmatique de la Rifampicine (Papillon 52 bis).

c) Posologie et mode d'administration : le taux sérique est fonction de la dose qu'elle soit administrée en une ou deux prises, mais les courbes sont superposables (12).

d) Variations du taux sérique lors de traitement prolongé :

Malgré quelques incertitudes non encore levées, il ne semble pas y avoir d'effet cumulatif, mais une chute du taux résiduel à la 12ème heure à partir du 1er mois ceci pour des doses moyennes de 10 mg/Kg/J. (DELAUDE 21).

e) Influence d'une association médicamenteuse sur la liaison Rifampicine-Protéines :

Comme nous l'avons dit, la Rifampicine chemine dans le sang associée aux protéines dans ses 80 %.

L'association au P A S provoque une élimination importante de la Rifampicine fixée aux protéines, ceci par compétition (8).

De même les produits opacifiants iodés sont préférentiellement éliminés.

A l'inverse, la Rifampicine retarde l'élimination de la B S P (31).

f) Rôle de la fonction hépatique :

Après avoir effectué des dosages de taux sériques dans plusieurs services hospitaliers sur des malades choisis arbitrairement, on s'est rendu compte que l'état hépatique déficient entraînait une nette élévation de ces taux, ce qui a conduit à poser le problème de la tolérance hépatique de la Rifampicine, en fonction de l'état hépatique (DELAUDE 23).

g) Conclusion :

La Rifampicine est rapidement et facilement absorbée par la muqueuse intestinale.

Elle atteint des concentrations sanguines élevées et durables : pic maximum entre 2 et 3 h., taux encore important à 24 h pour des doses thérapeutiques moyennes.

L'absorption digestive est plus rapide à jeun, le sexe a une importante (taux sérique plus élevé chez la Femme que chez l'homme).

Enfin il faut remarquer l'existence de phénomènes de compétition en ce qui concerne la fixation protéique et l'influence de l'état du parenchyme hépatique, ce qui nous amène à étudier son métabolisme hépatique.

C - METABOLISME HEPATIQUE PROPREMENT DIT

Comme nous l'avons dit la Rifampicine traverse la barrière digestive, passe dans le parenchyme hépatique et là 80 % sont métabolisés, 20 % restants passent dans la circulation générale, diffusent dans les tissus et sont éliminés dans les urines.

1°) Cycle entéro-hépatique

Il a été mis en évidence par CURCI sur des rats traités par la Rifampicine et porteurs d'une fistule biliaire que le taux sanguin de la drogue chute rapidement.

Ceci a permis d'expliquer l'efficacité in vivo de la Rifampicine par rapport à la Rifamycine S V alors que l'efficacité in vitro des deux drogues était voisine.

16 % seulement de la drogue administrés sont éliminés par la bile dans les trois premières heures, alors que 33 à 58 % de la Rifamycine S V le sont dans le même temps (32).

2°) Mécanisme de dégradation

Il s'agit d'une désacétylation (FUNEZ et MAGGI) qui intervient pour 50 % de la dose ingérée au bout de 2 à 3 heures et pour la totalité six heures après l'administration.

Ceci explique la chute rapide de la Rifampicinémie à la 6ème heure chez le sujet à parenchyme sain,

. la persistance de taux élevés chez des sujets insuffisants hépatiques.

Ce processus suit la règle générale selon laquelle l'administration répétée d'une drogue stimule les processus enzymatiques qui la concernent, (selon BURNS). La confirmation a été donnée par le dosage des taux sériques après quelques semaines de traitement. Le pic maximum s'abaisse légèrement alors que la pente d'élimination s'accélère, phénomène qui semble s'accentuer après un an de traitement (DELAUDE - Bordeaux 1970).

3°) Conclusion

Le cycle entéro-hépatique permet le maintien d'un taux sanguin élevé et donc une bonne efficacité thérapeutique.

La dégradation hépatique par désacétylation demande une adaptation du parenchyme hépatique, et ceci explique que toute altération préalable ou toute inadaptation enzymatique peut entraîner des désordres.

CHAPITRE II

LA TOXICITE HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

I - L'ALARME

LESOBRE et coll. ont publié en 1969 à la Société Française de la Tuberculose sur une série de 50 malades traités entre avril 1968 et avril 1969 la survenue de 12 ictères, dont 4 mortels. Bien que les auteurs aient d'emblée dans leur communication insisté sur la fréquence chez leurs malades de facteurs de risque hépatique associés au traitement par la Rifampicine, tels que l'Ethylisme, l'adjonction de drogues hépatotoxiques, la fréquence du surdosage en Rifampicine (15 mg/K) ces quatre morts par ictère, arrivant après de nombreuses publications établissant l'extraordinaire efficacité thérapeutique de la Rifampicine, eurent dans l'esprit de nombreux pneumologues l'effet d'un signal d'alarme révélant une toxicité hépatique de la Rifampicine.

Ceci parut d'autant plus plausible que l'on savait qu'après son absorption digestive la Rifampicine traverse le parenchyme hépatique et que 80 % de la dose ingérée est métabolisée à ce niveau. Ce métabolisme consiste en une désacétylation qui demande de la part de la cellule hépatique un phénomène progressif d'adaptation enzymatique. Au cours de l'année 1969 et des suivantes, on vit donc se multiplier les études statistiques systématiques de la toxicité hépatique de la Rifampicine au cours du traitement anti-tuberculeux.

II - LES ETUDES SYSTEMATIQUES DE LA TOXICITE HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

Entre 1969 et 1971 une étude assez systématique d'une éventuelle toxicité hépatique de la Rifampicine a été entreprise et a comporté :

- le recensement de constatations bio-cliniques
- l'étude expérimentale de la toxicité hépatique de la Rifampicine.

Les constatations bio-cliniques : La fréquence de l'ictère au cours des traitements par la Rifampicine apparaît extrêmement variable suivant les auteurs et suivant les séries. Ceci est illustré par un certain nombre de résultats globaux, bruts, qui ne tiennent pas compte de l'état hépatique antérieur, de l'association thérapeutique utilisée, ni du mode d'apparition et d'évolution de l'ictère. En 1971 Madame LENAIN rapporte dans sa thèse 13 ictères observés sur 206 tuberculeux, surveillés pendant quinze mois dans le Service du Professeur DELAUDE. MORERE sur 250 malades rapporte 13 cas d'ictères ; PIERRON, sur 388 malades, 12 ictères ; GUILLERMON recense 536 tuberculeux, traités dans différents services français et retrouve 29 ictères ; ROUE, sur 626 malades retrouve 32 ictères. En France donc, si l'on tient compte de ces différentes séries, on peut chiffrer la fréquence de l'ictère lors des traitements par la Rifampicine aux alentours de 4 1/2 %. En Finlande, dans une série importante rapportée par MATTSON de 925 malades comportant des régimes continus et intermittents de traitement par la Rifampicine, il n'y a aucun ictère. En Angleterre, LEES sur 68 malades, retrouve 10 % d'ictères et en Belgique GYSELEN sur 53 malades n'observe aucun ictère.

L'incidence des perturbations du bilan fonctionnel hépatique, est, elle aussi, extrêmement variable suivant les auteurs. Si l'on étudie globalement les perturbations hépatiques, c'est à dire que l'on inclût sans distinction les modifications des transaminases, l'élévation de la bilirubine, l'augmentation du chiffre des phosphatases alcalines, on arrive aux chiffres suivants : MATTSON en Finlande, sur la série de 925 malades, retrouve 10 % de perturbations hépatiques nécessitant dans un à deux % des cas l'arrêt du traitement. En Angleterre, LEES chiffre ces perturbations de 20 % et LAL à 29 %. En France les perturbations du bilan hépatique paraissent se chiffrer aux alentours de 10 %, MORERE 24 perturbations sur 250 malades, GUILLERMON 48 perturbations sur 536 malades. Dans le Service, sur une série de 60 malades, on observe 15 perturbations transitoires de la fonction hépatique. Quelles que soient les séries, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que chez des malades ne présentant pas initialement de grosses perturbations hépatiques, et qui ne sont pas soumis à un surdosage important en Rifampicine, toutes les perturbations hépatiques sont

modérées, habituellement transitoires, ne nécessitant pas nécessairement l'arrêt de la thérapeutique.

Les faits expérimentaux : chez le Rat, RUMEAU, dans la Thèse de Médecine de TOULOUSE 1972 met en évidence des modifications ultra-structurales du parenchyme hépatique qui apparaissent au cours de la première semaine, puis regressent pour disparaître pratiquement en totalité après un mois de traitement. BERTHELOT, étudiant les fonctions hépatiques chez les sujets normaux et cirrhotiques après administration de Rifampicine, pendant 17 jours, met en évidence l'existence de phénomènes de compétition dans l'élimination de la bilirubine de la Rifampicine, entièrement réversibles à l'arrêt de la thérapeutique.

III - LES ELEMENTS DE DOUTE

Il paraît impossible de nier un certain nombre de manifestations d'intolérance hépatique au cours des traitements par la RIFAMPICINE. Un certain nombre de faits est venu remettre en question la responsabilité unique de la RIFAMPICINE dans le déclenchement de ses effets toxiques. Ils sont de plusieurs ordres :

a) La fréquence de l'hépatite virale : un certain nombre d'hépatites observées au cours des traitements par la RIFAMPICINE sont incontestablement des hépatites virales. Dans la thèse de Madame LENAIN, sur 15 hépatites observées chez les 206 malades de la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE, 7 étaient porteurs de l'Antigène Australia. De même dans la série des 250 malades de MORERE.

	NOMBRE DE CAS	ANTIGENE AUSTRALIA ⁺	%
JAMAIS HOSPITALISES	57	5	8,8 %
PLUSIEURS FOIS HOSPITALISES	312	28	8,9 %

TABEAU I : Fréquence de l'antigène australia chez ces tuberculeux en fonction de l'hospitalisation.

L'incidence de l'hépatite virale chez les tuberculeux est certainement sous-estimée. Dans une étude systématique pratiquée sur 990 malades, hospitalisés ou suivis en consultations dans le Service du Professeur DELAUDE, on retrouve sur 369 tuberculeux 33 porteurs de l'Antigène Australia, soit 8,9 %. Dans la même période 621 malades, traités pour des affections autres que la tuberculose, 24 sont porteurs de l'Antigène Australia, soit 3,9 %. La différence entre les deux groupes est significative, au seuil de probabilité de 0,01. On retrouve chez les tuberculeux beaucoup plus souvent l'Antigène Australia que chez les non-tuberculeux, et ceci n'est pas dû à l'hospitalisation. En effet, si l'on rapporte les chiffres au nombre des hospitalisations (Tableau n° I, page précédente) on se rend compte qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes de tuberculeux hospitalisés ou non hospitalisés.

S'il est difficile d'expliquer la raison de la fréquence anormalement élevée de porteurs d'Antigène Australia chez les tuberculeux, s'il faut peut-être évoquer un état immunitaire déficient chez de tels malades, il faut toutefois tenir compte de ce fait dans l'interprétation des modifications hépatiques observées chez de tels malades, qu'ils soient en traitement ou non par la RIFAMPICINE, qu'ils soient hospitalisés ou en traitement ambulatoire.

b) Rareté de l'atteinte hépatique au cours des monothérapies par la RIFAMPICINE : lors de l'utilisation de la RIFAMPICINE au cours des traitements anti-tuberculeux, on a toujours été frappés par la rareté des incidents hépatiques au cours des monothérapies. Ces monothérapies ont été effectuées à titre expérimental dans les premiers mois de l'application thérapeutique à l'Homme de la RIFAMPICINE chez des tuberculeux récents, pour des durées assez courtes, de manière à permettre ultérieurement une triple antibiothérapie classique. C'est ainsi que BERGAMINI, sur 215 monothérapies, n'observe aucun ictère, que ESPIE rassemblant l'expérience de plusieurs Ecoles Françaises, ne retrouve aucun ictère sur 66 malades, et qu'en 1969 HIERMAN rassemblant 212 observations de la littérature ne retrouve qu'un seul ictère.

Il faut rapprocher de cette rareté de l'ictère au cours des monothérapies à la RIFAMPICINE dans le traitement anti-tuberculeux, la tolérance, en général parfaite, sur le plan hépatique de la RIFAMPICINE en antibiothérapie non spécifique des infections graves non tuberculeuses. Il est en effet courant, au cours d'infections à Staphylocoques ou d'infections à germes GRAM NEGATIF, d'utiliser la RIFAMPICINE à des posologies de l'ordre de 1.800 mg par jour, et de telles doses peuvent être en général maintenues pendant plusieurs jours, sans que n'apparaisse d'intolérance hépatique.

c) La toxicité hépatique de l'ISONIAZIDE : un certain nombre de travaux américains ont attiré l'attention sur la possibilité de modifications hépatiques, cliniques ou simplement biologiques, au cours des traitements par l'ISONIAZIDE. Parmi ces travaux, nous pouvons citer :

- En 1967, une étude statistique sur les Fonctions Hépatiques au cours de la Chimio-prophylaxie par l'ISONIAZIDE seul, montre 10 % d'élévation transitoire des transaminases.

- Au John Hopkin's Hospital, en cinq ans, au cours de traitements anti-tuberculeux renfermant de l'ISONIAZIDE et sans RIFAMPICINE, on a observé 14 cas d'hépatite grave apparaissant en général entre le 4e et le 6e mois du traitement, se traduisant à la biopsie hépatique par des zones de nécrose multi-lobulaires et ayant abouti trois fois à la mort par ictère grave.

- Sur 2321 employés de Capitole Hill ont été observés 19 cas d'hépatite, dont 2 ont été mortels. L'Antigène Australia, les huit fois où il a été recherché, n'a pas été retrouvé.

- Enfin, en 1965, SPOPPER rapporte au cours des chimioprophylaxies par l'ISONIAZIDE seul, l'apparition d'élévation des transaminases dans 1 % des cas. Cet auteur écrit même que si cette élévation persiste il est important d'arrêter cette chimio-prophylaxie en raison de son risque de toxicité hépatique.

Après de très nombreuses années d'utilisation, l'ISONIAZIDE apparaît au Pneumo-phtisiologue comme le médicament anti-tuberculeux particulièrement efficace et particulièrement bien toléré. Pourtant les chiffres de sa toxicité hépatique, étudiés systématiquement, ne paraissent pas fondamentalement différents de ceux observés au cours des traitements par la RIFAMPICINE.

d) La toxicité est-elle liée à l'association ISONIAZIDE-RIFAMPICINE ?

L'existence de ces manifestations d'intolérance hépatique au cours des traitements par l'ISONIAZIDE seul a permis de se rendre compte que la plupart des accidents toxiques, décrits au cours des traitements par la RIFAMPICINE, l'avaient été en fait au cours de traitements comportant l'association ISONIAZIDE et RIFAMPICINE. La question a donc été posée de savoir si l'association de ces deux médicaments ne renforçait pas la toxicité hépatique de chacun d'entr'eux. En effet, la RIFAMPICINE subit au niveau du foie une désacétylation pendant que l'ISONIAZIDE subit une acétylation. Bien qu'il n'y ait pas d'inter-réaction entre ces deux métabolismes, l'adaptation enzymatique du foie n'est-elle pas plus difficile lorsqu'elle doit faire face à deux agressions simultanées. Les travaux de MARCH chez le rat sembleraient confirmer cette hypothèse puisque les animaux recevant soit de l'INH seul, soit de la RIFAMPICINE seule n'ont pas de lésion hépatique, alors que les animaux recevant l'association INH-RIFAMPICINE ont à la fois une perte de poids significative et un certain nombre d'entr'eux des lésions hépatiques de dégénérescence hépato-cellulaire.

Un certain nombre de faits cliniques, malheureusement assez disparates, ne paraissaient pas confirmer cette hypothèse. En particulier MATSON en 1971 rapporte sur deux groupes de malades, l'un recevant l'association RIFAMPICINE-ISONIAZIDE, l'autre RIFAMPICINE et une autre drogue, dépourvue en principe d'effet anti-tuberculeux, observe le même pourcentage d'élévation transitoire des transaminases.

C H A P I T R E I I I

PROTOCOLE

De cette rapide revue générale de la littérature se dégage un certain nombre de faits :

L'introduction de la RIFAMPICINE dans le traitement de la tuberculose paraît dans l'ensemble avoir majoré la fréquence des intolérances hépatiques. Sauf cas assez exceptionnel, ces incidents restent mineurs.

- La plupart des études concernant la toxicité hépatique de la RIFAMPICINE chez les tuberculeux concernent en réalité des séries traitées par l'association ISONIAZIDE-RIFAMPICINE et risquent donc de refléter la toxicité de l'association et non pas l'une ou l'autre de ces deux antibiotiques.

- La presque totalité des études comparatives de la toxicité hépatique des associations anti-tuberculeuses renfermant ou non de la RIFAMPICINE ne se situe pas pendant les mêmes périodes. La plupart des séries témoins ne renfermant pas de RIFAMPICINE sont recherchées dans la période précédant l'utilisation de la RIFAMPICINE dans le traitement de la tuberculose, soit avant 1968.

- Pour essayer d'éviter ces inconvénients qui rendent difficile l'interprétation des faits relatifs à la toxicité hépatique de la RIFAMPICINE, nous avons soumis pendant l'année 1972 un certain nombre de malades tuberculeux à des protocoles thérapeutiques tournants. Les malades, suivant la chronologie de leur entrée, recevaient l'une des associations suivantes :

- . ETHAMBUTOL-STREPTOMYCINE-ISONIAZIDE
- . ETHAMBUTOL-ISONIAZIDE-RIFAMPICINE
- . ETHAMBUTOL-STREPTOMYCINE-RIFAMPICINE
- . STREPTOMYCINE-ISONIAZIDE-RIFAMPICINE

Ces protocoles permettaient de répartir les malades suivant le hasard, sans aucune sélection préalable, dans l'un ou l'autre des régimes thérapeutiques, ce qui permettait d'éliminer l'intervention des tares hépatiques pré-existantes. La posologie des différents anti-tuberculeux était la même dans les différents groupes. Les malades répartis dans les 4 régimes thérapeutiques l'ont été dans la même période de temps, ce qui permet d'éliminer l'incidence des épidémies d'hépatite virale qui peuvent ainsi se répartir de la même façon dans les 4 groupes.

Ces 4 régimes thérapeutiques permettent, si l'on considère que l'ETHAMBUTOL et la STREPTOMYCINE sont dépourvus de toxicité hépatique propre, d'étudier d'éventuelles toxicités de l'ISONIAZIDE et de la RIFAMPICINE, isolées, puis de l'association ISONIAZIDE-RIFAMPICINE.

ANTIBIOTIQUES UTILISES :

a) La RIFAMPICINE :

A été administrée sous forme de gélules à 300 mg, gélules prises le matin à jeun, la dose étant fonction du poids du malade (10 mg/Kg par jour en moyenne : dose et mode d'administration recommandés par les nombreuses études faites à ce sujet).

b) L'ISONIAZIDE :

A été prescrite par voie buccale sous forme de comprimés dosés à 150 mg, la dose totale variant entre 450 et 600 mg/jour selon le poids du malade.

c) L'ETHAMBUTOL :

Donné par voie buccale sous forme de comprimés à 400 mg, soit en moyenne de 1200 à 1600 mg/jour (25 mg/Kg/jour).

d) LA STREPTOMYCINE :

Administrée à la dose de 1g/jour en intra-musculaire, a été prescrite pendant une durée de 30 jours.

MATERIEL ET METHODE

a) Le choix des malades :

Le choix et le mode d'administration des drogues ayant été définis, ces traitements ont été prescrits aux malades porteurs de tuberculose, mais sans tenir compte :

ni de leur âge, ni de leur sexe, ni de leurs antécédents pathologiques et plus particulièrement hépatiques.

Le régime thérapeutique a été attribué aux malades dans l'ordre de leur admission dans le Service : premier malade : premier régime, deuxième malade : deuxième régime...

Il faut cependant remarquer :

. Que la STREPTOMYCINE, passé un délai de 30 jours, a été le plus souvent remplacée par un traitement oral qui présentait un avantage certain pour un traitement au long cours ambulatoire.

. Que les observations recueillies portent toutes sur une même période, ceci permettant d'éliminer une hépatite virale épidémique qui aurait pu se développer dans le Service et perturber certains résultats.

. Que nous avons pris comme référence de surveillance une période de trois semaines : la littérature nous ayant montré que les troubles surviennent le plus souvent dans les trois premières semaines du traitement.

b) Les éléments de référence :

1 - Nombre de malades :

Notre étude portait initialement sur 82 dossiers, mais compte-tenu des problèmes posés par certains malades qui n'ont pas respecté le régime thérapeutique prévu, dont le délai de surveillance est trop court ou qui ont échappé à certains contrôles biologiques,

nous avons dû éliminer 27 observations incomplètes, donc non significatives, pour ne retenir que 55 dossiers.

2 - Les constantes de surveillance :

Nous avons pratiqué essentiellement dans le Service les examens suivants :

- Recherche de l'Antigène Australia :

Avant traitement,

Au quinzième jour de traitement,

Au trentième jour de traitement.

- Recherche de signes d'inflammation :

Réaction de HANGER

GROS

MAC LAGAN.

- Recherche de signes de cytolyse :

S G O T Transaminases glutamo-oxalo-acétiques

S G P T Transaminases glutamo-pyruriques

- Recherche de signes de rétention :

Bilirubine totale, directe, indirecte

Phosphatases alcalines

Etude de la rétention de la B.S.P.

3 - Fréquence des examens :

Ces examens ont toujours été pratiqués :

Avant la mise en route du traitement,

Après huit jours de traitement,

Au quinzième jour de traitement,

Après vingt et un jours de traitement,

A la fin du 1er, du 2ème et du 3ème mois.

Sur le plan clinique, nous nous sommes attachés à suivre certes l'évolution de la maladie et celle des signes généraux, mais

surtout l'apparition de troubles digestifs, et
l'apparition de signes d'ictère.

AU TOTAL :

Cette étude a été réalisée avec :

- des antibiotiques antituberculeux majeurs :
 - . RIFAMPICINE, ISONIAZIDE, et association des 2,
- administrés selon une posologie bien définie,
- sur des malades pris au hasard (sans tenir compte de leur passé hépatique),
- pendant une même période,
- avec une surveillance clinique et surtout biologique cyclique et identique pour tous les malades.

La répartition des malades suivant les régimes thérapeutiques s'effectue de la manière suivante :

ASSOCIATION ANTIBIOTIQUE	EMB+SMY INH	EMB+SMY RMP	SMY+RMP +INH	EMB+RMP +INH
-----	-----	-----	-----	-----
Nombre de malades	16	17	12	10
Bilan hépatique N.	8	3	8	3
P.	8	14	4	7

N : normal

P : perturbé

TABLEAU N° 11 : Répartition des malades suivant
l'association antituberculeuse

L'inégalité des différents groupes est liée au 27 malades qui ont dû être exclus de l'étude. Ceci ne modifie pas les conditions générales du protocole : période équivalente d'observation, groupes d'importance numérique voisine.

La proportion des perturbations du bilan hépatique initial n'est pas la même dans chaque groupe, en raison du mode de répartition qui était purement chronologique. Bien qu'il n'y ait dans aucun groupe de modification majeure des fonctions biologiques hépatiques initiales, il faut retenir que ces perturbations sont les plus nombreuses dans la série traitée par la RIFAMPICINE, sans ISONIAZIDE.

REGIME THERAPEUTIQUE		EMB+INH+SMY	EMB+RMP+SMY	RMP+INH+SMY	RMP+INH+EMB	TOTAL
NOMBRE DE MALADES		16	17	12	10	55
BILAN INITIAL HEPATIQUE	normal	8	3	8	3	22
	perturbé	8	14	4	7	33
DELAI D'OBSERVATION		D E L A I M I N I M U M : 3 SEMAINES - M A X I M U M : 120 JOURS				
BILANS NON MODIFIES		6	Tous perturbés au départ	3	4	23
BILANS TRANSITOIREMENT PERTURBES		4	2	6	2	14
BILANS PERTURBES	Rétention		1	1		3
	Cytolyse		2 dont 1 avec Antigène Austral	1	1 avec signes inflam- matoires	4
	Rétention Cytolyse	6 modifications minimes avec E inflammatoire	2 pas de signe inflam- matoire	1 pas de signe inflam- matoire	1 avec S infl. 1 sans S "	11

TABLEAU III : MODIFICATIONS DU BILAN HEPATIQUE SUIVANT L'ASSOCIATION THERAPEUTIQUE

/ J A M A I S D ' I C T E R E /

CHAPITRE IV

RESULTATS

Le tableau III nous permet de conclure que, dans un délai de surveillance clinique et surtout biologique commun à nos 55 malades, de trois semaines et pour certains, nettement supérieur (90 à 120 jours) à :

I - L'ABSENCE D'ACCIDENT HEPATIQUE GRAVE

En effet, il n'est apparu aucun ictère qui aurait entraîné la suspension du traitement.

Ceci a été constaté malgré la présence de 31 malades sur les 55 ayant un bilan hépatique perturbé au départ.

Ces chiffres semblent donc confirmer qu'aucune perturbation légère du bilan fonctionnel hépatique initial ne doit interdire la prescription de l'un de ces quatre régimes thérapeutiques.

II - L'ABSENCE DE MODIFICATION MAJEURE DU BILAN FONCTIONNEL HEPATIQUE

Durant les 3 premières semaines de surveillance du bilan hépatique, les perturbations observées dans chacun des 4 groupes de malades sont restées minimales.

C'est ainsi que :

- le chiffre de la bilirubinémie totale n'a jamais excédé 15 mg°/°°.

- le taux des transaminases S G P T s'est élevé au maximum à 100 U.I. et celui des phosphatases alcalines n'a jamais été supérieur à 165 U.I.

1°) Régime comportant I.N.H. :

Sur 16 malades

- ayant reçu cette drogue, 6 bilans n'ont pas été modifiés.

2°) Régime comportant RIFAMPICINE :

Sur 17 malades

- ayant reçu cette drogue, 10 bilans n'ont pas été modifiés.

3°) Régime comportant I.N.H. + RIFAMPICINE :

Sur 22 malades

- ayant reçu cette association 7 bilans n'ont pas été modifiés.
 - 3 fois chez les malades traités par RIFAMPICINE + INH + STREPTOMYCINE.
 - 4 fois chez des malades traités par RIFAMPICINE + INH + ETHAMBUTOL.
- AU TOTAL : sur 55 malades, 23 n'ont pas eu de modifications de leur bilan hépatique initial.

III - ABSENCE DANS PLUS DE LA MOITIE DES CAS DE TOUTE MODIFICATION DU BILAN HEPATIQUE INITIAL

1°) Régime comportant INH :

Sur 10 malades

- ayant eu un bilan perturbé, 4 bilans ont été modifiés transitoirement.

2°) Régime comportant RIFAMPICINE :

Sur 7 malades

- ayant un bilan perturbé, 2 ont été modifiés transitoirement.

3°) Régime comportant INH + RIFAMPICINE :

Sur 15 malades

- ayant un bilan perturbé, 8 ont été modifiés transitoirement.

AU TOTAL : on peut dire qu'après trois semaines de traitement sur 55 malades, 37 ont retrouvé une fonction hépatique voisine de celle existant avant tout traitement.

IV - PRESENCE DANS UN QUART DES CAS DE PERTURBATIONS DISCRETES ET TRANSITOIRES DU BILAN HEPATIQUE

La plupart de ces perturbations, outre leur caractère transitoire, sont restées isolées, non concordantes et très faibles en valeur absolue, un peu au-delà de la limite supérieure de la normale.

V - PERSISTANCE APRES 3 SEMAINES DANS UN PEU PLUS D'UN QUART DES CAS DE PERTURBATIONS DISCRETES DU BILAN HEPATIQUE INITIAL

Il s'agit, là encore, de perturbations très discrètes :

- 15 fois à type de cytolyse minime (transaminases inférieures à 10 U.I.)
- 11 fois associées à une rétention (sans élévation de la Bilirubine)
- 3 fois de rétention isolée.

Le devenir à long terme des perturbations ayant persisté après trois semaines de traitement ne peut être précisé, car ces malades reviennent le plus souvent en consultation et l'on n'a pu pratiquer de bilan hépatique complet, soit en cours, soit en fin de traitement.

VI - ABSENCE DE DIFFERENCE SIGNIFICATIVE ENTRE LES DIFFERENTES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

C O N C L U S I O N S

Sur un groupe de 55 malades surveillés pendant des périodes correspondantes, traités au hasard par des associations antituberculeuses, renfermant respectivement l'ISONIAZIDE, la RIFAMPICINE ou l'association ISONIAZIDE RIFAMPICINE, nous n'avons observé :

1°) Aucun accident hépatique grave ni aucune modification majeure du bilan fonctionnel hépatique.

2°) Aucune différence significative entre les bilans hépatiques des trois premières semaines de chacun des 4 régimes thérapeutiques.

3°) Malgré l'absence de valeur statistique, l'association thérapeutique renfermant la RIFAMPICINE a provoqué moins de perturbations hépatiques que celle renfermant l'ISONIAZIDE ou l'association INH RIFAMPICINE.

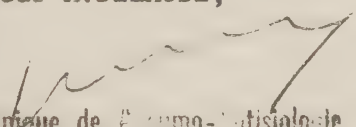
Etant donné l'absence de véritable perturbation franche du bilan hépatique sur les 55 malades, il est difficile d'établir des comparaisons quant à la toxicité hépatique respective des quatre associations thérapeutiques.

Une analyse statistique sommaire des résultats ne retrouve toutefois aucune différence significative entre ces quatre groupes.

Il faut cependant remarquer que :

. La proportion de bilan non modifié est la plus importante dans le groupe traité par la RIFAMPICINE sans ISONIAZIDE, malgré la présence au départ du plus grand nombre de bilans hépatiques pathologiques. De plus, un syndrome de cytolyse s'est accompagné de la mise en évidence de l'Antigène Australia.

Vu, le Président de Thèse
Professeur A.DELAUDE,

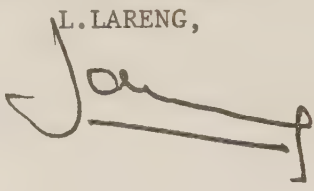


Clinique de Pneumo-Entérologie

Professeur A. DELAUDE

Hôpital P. Sabatie
31052 TOULOUSE CEDEX

Vu et permis d'Imprimer
Toulouse le, 29.4.1974
Le Président de l'Université P.SABATIE
L.LARENG,



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALBAREDE J.L., DUFFAUT M., FOURNIER C., DELAUDE A.
Etude d'un groupe de malades traitées par la Rifampicine depuis plus d'un an.
Rev. Tuberc. Pneumol. Paris 1970, 34, 5, 683-697.
- 2 - BALEAT, MARCHE C., MARCHE J.
Effets hépatobiliaires de l'association Rifampicine-Isoniazide II Etude histologique chez la souris tuberculinisée.
Thérapie 1970, 25, 125-130.
- 3 - BERGAMINI N., FERRARIO A., FOWST G.
Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose et sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.
Rev. Tuberc. Paris 1969, 33 Bis, 295-305.
- 4 - BERTHELOT P., SICOT Ph.
Les hépatites médicamenteuses.
Gaz. Méd. Fr. 1969, 76, 4141-4150.
- 5 - BONNEAU H., GIRBAL J.P., ALIBERT R., VARETTE Y., TARRANGER J., CHAMBOURLIER P.
Rifampicine et ponction biopsie hépatique.
Marseille Méd. 1970, 107, 800-801.
- 6 - BOSSE J.L.
Accidents hépatiques de la Rifampicine (à propos de 45 observations).
Thèse Méd. Angers 1971.
- 7 - BOUISSOU H., RIBET A., ALBAREDE J.L., RUMEAU J.L., JOVER A.
Action de la Rifampicine sur le tissu hépatique du rat.
Thèse Méd. Toulouse - SANGER GABAYL 1972.
- 8 - BAEFORT G.
Rifampicine et Foie.
Thèse Méd. Paris 1968.
- 9 - BRINCOURT J., TEYSSIER L.
Hépatites à évolution prolongée induites par certains tuberculo-statiques.
Soc. Fr. Tuberc. 1968, 32, 6, 831-838.
- 10 - BROCARD H., AKOUNG, DEPIERRE A., MUON N., TOBE F.M.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (à propos de 40 observations).
Rev. Tuberc. Paris 1969, 33 bis, 173-176.

- 11 - BROUET G.
L'expérience Française de la Rifampicine.
J. Méd. Maroc 1969, 5, 669-675.
- 12 - BROUET G., MODDI J., VERGEZ P.
Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie.
Etude des taux sériques.
Rev. Tuberc. Pneumol. Paris 1969, 33, 27-42.
- 13 - BROUET G.
L'expérience Française de la Rifampicine.
Bull. Union Int. contre la Tuberc. 1970, 43, 64-75.
- 14 - CAPELLE P., MORA M., FELDMANN G., BERTHELOT P., FAUVERT R.
Action de la Rifampicine sur la fonction hépatique de l'homme.
Communication Lepetit S.A.
- 15 - CAROLI J., OPOLLON P.
Hépatites cholestatiques médicamenteuses.
Rev. Prat. Paris 1968, 15, 2279-2289.
- 16 - CAROLI J. et Coll.
Les ictères à la Rifampicine.
Hôpital Saint-Antoine. Colloque 10 Oct. 1970.
- 17 - CAROLI J., OPOLLON P.
Les hépatites cholestatiques médicamenteuses.
38e Congrès Méd. (Beyrouth 1971).
Paris, Masson et Cie 1971, 41-55.
- 18 - CAROLI J., OPOLLON P., LECHEVALLIER R., MADCHOUËL P., THOMAS M.
A propos d'une épidémie d'hépatites avec cinq cas d'atrophie aiguë mortelle, survenant chez des malades sans polychimiothérapie incluant la Rifampicine.
Rev. Méd. Fr. 1971, 46, 124-135.
- 19 - CHEVREL P.
Rifampicine et foie.
Pres. Médicale 1971, 79, 43, 1911-1912.
- 20 - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G., BARIETY M.
Etude des taux plasmatiques de Rifampicine et leurs variations (44 dosages).
Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 1969, 60, 299-314.
- 21 - DELAUDE A., ALBAREDE J.L.
Un nouvel anti-tuberculeux : La Rifampicine.
Rev. Med. Toulouse 1969 S V 1311-1315.
- 22 - DELAUDE A., MONNIER J., ALBAREDE J.L., BOURSE R., PUEL J.
La Rifampicine dans le traitement de la Tuberculose Pulmonaire. Premiers résultats.
Rev. Tuberc. Paris 1969, 33 bis, 155-162.
- 23 - DELAUDE A., RIBET J., DUCOS J., ALBAREDE J.L., JOVER A.
Contribution à l'étude de la tolérance hépatique de la Rifampicine.
Thèse Méd. Toulouse LENAIN A., 1971.



- 24 - DIEU J.C.
Rôle de l'Isoniazide dans l'hépatotoxicité de
l'association Isoniazide-Rifampicine dans la tuberculose
de l'enfant.
Journal Méd. Lyon 1972, 53, 1-4.
- 25 - ESPIE J.
Présentation des résultats obtenus lors du traitement
de 423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Paris 1969, 33 bis, 307-314.
- 26 - FREDUR P., BERNADOU M., CHOMY P., BOLLINELLI J., WANDU J.
Rifampicine, Isoniazide (et Streptomycine). Résultats
thérapeutiques dans les tuberculoses pulmonaires de
première atteinte.
Rev. Tuberc. Paris 1970, 34, 698-706.
- 27 - GEFFROY Y., SEGRETTIN M., ROPARTZ Cl., GILBERT D.
Le test de transformation blastique dans les hépatites
médicamenteuses.
Press. Méd. Paris 1970, 78, 1844.
- 28 - GIRARD M.
Hépatites cytolotiques d'origine médicamenteuse.
Rev. Prat. Paris 1968, 18, 2267-2277.
- 29 - GRAYSELY B., EMERY J.P., HUGUES F.C., MARCHE J.
Rifampicine et ictère (observation chez l'Homme).
Thérapie 1971, 26, 655-669.
- 30 - GRUMBACH F., RIST N.
Activité expérimentale de la Rifampicine dérivée de la
Rifamycine S V.
Rev. Tuberc. Pneumol. Paris 1969, 33, 27-42.
- 31 - GUIBOUT P.
Incidents et accidents thérapeutiques des médicaments
antituberculeux.
Rev. Méd. 1972, 13, 4, 199-204.
- 32 - GUILLERMAND J.
Interférences hépatiques de la Rifampicine.
Rev. Prat. Paris 1970, 20, 2415-2443.
- 33 - GYSELEN A., COSEMANS J., LAQUET L.M., VANDENBERGHE, VERBIST L.
Rifampicine ; cinq années d'expérience clinique.
Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 1971, 62, 289-307.
- 34 - GYSELEN A.
Effets secondaires de la chimiothérapie anti-tuberculeuse.
Rapport à la 21ème Conférence de la Tuberculose.
Moscou, Juillet 1971.

- 35 - HOLLINS P.J., SIMMONS Av.
Jaundice associated with Rifampicin.
Tubercle 1970, 51, 328.
- 36 - HUGUES F.C., MARCHE C., MARCHE J.
Effets hépatobiliaires de l'association Rifampicine
Isoniazide - I Etude histologique chez le Rat.
Thérapie 1969, 24, 899-906.
- 37 - HUGUES F.C., MARCHE C., MARCHE J.
Effets hépatobiliaires de l'association Rifampicine-
Prothiondimite - I Etude histologique chez le Rat.
Thérapie 1970, 25, 131-136.
- 38 - JEAN R., BONNET H., PAGES A., DUMAS R., GREZE J.
Hépatite médicamenteuse au cours d'un traitement associant
Isoniazide et Rifampicine.
Ann. Pédiat. 1972, 19, 4, 307-311.
- 39 - KOCHMAN S., BUREAU G., DUBOIS de MONTREYNAUD J.M.
A propos de cinq cas d'ictères à la Rifampicine.
Press. Méd. 1971, 79, 524.
- 40 - KREIS B., BOUTONNET G.
Elévation des transaminases et ictères au cours du
traitement par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Paris 1970, 34, 1097-1106.
- 41 - LEES A.W., ASGHER B., HASHEM M.A., SINHA B.N.
Jaundice after Rifampicin.
Brit. J. of Diseases of the Chest 1970, 64, 90.
- 42 - LEES A.W., ALLAN G.W., SMITH J., TYRRELL W.F. and FALLON R.J.
Toxicity from Rifampicin plus Isoniazid and Rifampicin
plus Ethambutol therapy.
Tubercle 1971, 52, 182-189.
- 43 - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F., BREFORT G.
Les ictères au cours du traitement par la Rifampicine
(12 observations).
Rev. Tuberc. Paris 1969, 33, 393-403.
- 44 - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., DRUTEL P., BREFORT G.
Epidémiologie de l'ictère chez 1974 tuberculeux hospita-
lisés traités ou non par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Paris 1970, 34, 296-304.
- 45 - LEVY VALENSI P., GIROULLE H., PLAQUET R., DUPAS J.L., ABRIC J.,
DAUSE E., VONACHEN P.
Etude des variations des transaminases avant tout traite-
ment et au cours du traitement de la tuberculose par la
Rifampicine.
Rev. Tuberc. Paris 1970, 34, 422-428.

- 46 - MACQUET V., LAFITTE P., ROGEAU Y.
La Rifampicine : Etude de son activité anti-tuberculeuse
et de sa tolérance hépatique chez 200 malades.
Lille Méd. 1972, 17, 5, 755-761.
- 47 - MARCHE J., HUGUES Fc., GRAISELY B., MARCHE C.
Hépatites provoquées par l'association Rifampicine-
Isoniazide.
Ann. Méd. Int. 1971, 122, 10, 1045-1054.
- 48 - MARCHE J., HUGUES FC., GRAISELY B., MARCHE C.
Les hépatites ictérogènes au cours du traitement par la
Rifampicine ; observations personnelles.
Rev. Tuberc. Paris 1971, 35, 55-76.
- 49 - MARCHE J. et HUGUES FC.
Les hépatites ictérogènes des tuberculeux traités par
l'association Rifampicine-Isoniazide.
Entretien de Bichat 1972 Paris Expansion Scientif. Fr.
1972, 11-14.
- 50 - MATTSON K.
Side effects of Rifampicine. A clinical study.
Scand. J. Resp. Dis. Suppl. 1973, 82.
- 51 - MORERE P., STAIN J.P., BOURREILLE Y., MATRAY F. et NOUVET G.
Ictère et cytolyse chez des malades recevant à la fois
de la Rifampicine et de l'Isoniazide.
Rev. Tuberc. Paris 1970, 34, 1110-1119.
- 52 - OPOLLON P., CARTON J., CHICOT D., CAROLI J.
Application de test de transformation lymphoblastique au
diagnostic de certaines hépatites médicamenteuses.
Press. Méd. 1969, 77, 2041-2044.
- 53 - OURY M., TUCHAIS E., TUCHAIS M.
Epidémiologie des ictères dans un service de Phtisiologie.
Responsabilité de la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Paris 1970, 34, 415-422.
- 54 - PAPILLON G.
Les conditions d'emploi et les résultats du traitement
par la Rifampicine et l'Ethambutol.
Vie Méd. 1973, 21, 1, 2635-2641.
- 55 - PATTE F., BREUIL K., BERTIN M., DERAUTHIN de la ROY, MORICHAU,
BEAUCHANT G.
Les ictères observés pendant 5 ans au cours de diverses
associations chimiothérapiques antituberculeuses.
J. Med. Poitiers 2e Année 1971, 4, 163-174.
- 56 - PIERON R., MARIEN Cl., JAGNEUX M.
Ictères et Rifampicine.
Semaine des Hôp. Paris : 1971, 47, 1286-1295.

- 57 - PIERON R., MARIEN Cl.
Des accidents de la Rifampicine.
Prog. Méd. 1971, 99, 13-16.
- 58 - PIERON R., MARIEN Cl., KAUFFMAN J.P., JAGNEUX M., GATEAU Ph.
Ictères et Rifampicine. A propos de neuf observations.
Méd. Inter. 1972, 7, 1, 43-62.
- 59 - PIERON R.
Apports et complications des derniers traitements anti-tuberculeux, en particulier la Rifampicine.
Rev. Méd. 1973, 19, 1223-1231.
- 60 - PIERON R. et Coll.
Foie et Rifampicine.
Cahiers Méd. 1973, 14, 6, 447-452.
- 61 - PLOMTEUX G., TOULET J., VITEAU J.M., ALBIREN M., BONFANT.
Tolérance hépatique chez l'Homme de l'association Rifampicine Isoniazide.
Ann. Gastro-Entéro. Hépat. 1971, 7, 1-24.
- 62 - RAUTHIN de la ROY Y., PATTE F., MORICHAU-BEAUCHANT G., BREUIL K.
Diminution du taux sérique de la Rifampicine par le phéno-barbital.
Press. Méd. 1971, 79, 8, 350.
- 63 - TACQUET A., SAVINEL E., DEVULDER B., DUTHOIT A.
La Rifampicine dans le traitement de la Tuberculose pulmonaire. Note préliminaire.
Rev. Tuberc. Paris 1969, 33 bis, 135-146.
- 64 - TACQUET A., SAVINEL E., DEVULDER B., DUTHOIT A.
La Rifampicine dans le Traitement de la Tuberculose pulmonaire. Note préliminaire.
Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 1969, 60, 529-544.
- 65 - TARANGER J., CHAMBOURLIER P., TERRASSON de FOUGERES G., ALIBERT R., VARETTE Y.
Rifampicine et ponction biopsie hépatique.
Rev. Inform. Corps Méd. 1970, 107, 923-925.
- 66 - TARANGER J., GIRBAL J.P., GIACHERO G.
Rifampicine et fonctions hépatiques à propos de 72 ponctions biopsies.
Rev. Tuberc. Paris 1970, 34, 717-720.
- 67 - TRICOIRE J., MARECAUX L.
La Rifampicine : son intérêt, ses limites dans les Tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans Ethambutol associé.

- 68 - TUCHAIS E., SIMARD Cl., PILLOT J., OURY M.
Histologie d'hépatites observées au cours de traitement
par la Rifampicine. Comparaison avec les résultats de la
recherche de l'Antigène Australia.
Rev. Tuberc. Paris : 1971, 35, 185-195.
- 69 - VERGES P., BROUET G., MODAI J.
Evolution des taux sériques de Rifampicine chez 17 tubercu-
leux recevant 900 mg en deux prises pendant 90 jours.
Rev. Tuberc. Paris 1969, 33 bis, 95-96.
- 70 - VIRCHOW C., FLEMING J.
Rifampizin als Tuberkulos tatikum vorlan fige.
Mitteilung Dtsch. Med. Wscht. 1967, 92, 2217-2220.

